PROPOSITIONS

N° 156.

SUR LES EFFETS

DES SELS DE MORPHINE;

THÈSE

Présentée et soutenue à la Faculté de Médecine de Paris, le 11 août 1832, pour obtenir le grade de Docteur en médecine;

PAR BENJAMIN GAILLARD, de Sallanches (Savoie);

Bachelier ès-sciences, ancien Élève de l'École pratique et des Hôpitaux civils de Paris.

A PARIS,

DE L'IMPRIMERIE DE DIDOT LE JEUNE,

Imprimeur de la Faculté de Médecine, rue des Maçons-Sorbonne, n°. 13.

1832.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

Professeurs.

M. ORFILA, Doyen.	MM.
Anatomie	CRUVEILHIER.
Physiologie	BÉRARD, Examinateur.
Chimie médicale	ORFILA.
Physique médicale	PELLETAN.
Histoire naturelle médicale	RICHARD, Président.
Pharmacologie	DEYEUX.
Hygiène	DES GENETTES.
Pathologie chirurgicale	MARJOLIN. / JULES CLOQUET, Examinateur.
Pathologie médicale	DUMÉRIL. / ANDRAL.
Pathologie et thérapeutique générale	BROUSSAIS, Suppléant.
Opérations et appareils	RICHERAND.
Thérapeutique et matière médicale	ALIBERT.
Médecine légale	ADELON.
Accouchemens, maladies des femmes en couches et des enfans nouveau-nés	MOREAU.
Clinique médicale	FOUQUIER. / BOUILLAUD. / CHOMEL.
Clinique chirurgicale	BOYER, Examinateur. / DUBOIS. / DUPUYTREN. / ROUX.
Clinique d'accouchemens	

Professeurs honoraires.

MM. DE JUSSIEU, LALLEMENT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.
Baudelocque.	Gerdy.
Bayle.	Gibert, Examinateur.
Blandin.	Hatin, Examinateur.
Bouvier.	Lisfranc.
Briquet.	Martin-Solon, Suppléant.
Brongniart.	Piorry.
Cottereau.	Rochoux.
Devergie.	Sandras.
Dubled.	Trousseau.
Dubois.	Velpeau.

Par délibération du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE

DE MA MÈRE.

A MON PÈRE.

Tribut de piété filiale.

A MONSIEUR ADELON,

Professeur de la Faculté de médecine, Membre du Conseil de salubrité du département de la Seine, Titulaire de l'Académie royale de médecine, etc., etc.

Hommage de reconnaissance.

B. GAILLARD.

A MES ONCLES,

J.-E.-H. MORET,

ET

G. GANTIN,

Docteurs-médecins.

Témoignage de respect et d'attachement.

B. GAILLARD.

PROPOSITIONS

SUR LES EFFETS

DES SELS DE MORPHINE.

La morphine, considérée dans son action sur l'homme, présente des phénomènes importans à étudier sous le double point de vue de la thérapeutique et de la médecine légale.

Tout récemment MM. *Trousseau* et *Bonnet* ont rédigé un travail intéressant sur les effets produits par les sels de morphine. Leurs observations ont été faites sur un grand nombre de malades affectés de névralgies ou de rhumatismes articulaires, que l'on traitait avec succès par l'emploi des sels de morphine administrés soit à l'intérieur, soit par la méthode endermique. A l'intérieur, on donnait indifféremment l'hydrochlorate, le sulfate ou l'acétate de morphine..... On préférait l'hydrochlorate ou le sulfate comme plus solubles, s'il s'agissait d'appliquer le sel sur le derme dénudé. Le premier jour la dose était d'un grain ; puis les jours suivans elle s'élevait progressivement jusqu'à cinq, six grains, sans jamais produire un état comateux grave.

Témoin des recherches de MM. *Trousseau* et *Bonnet*, j'en expose le résultat général dans les propositions qui suivent :

I.

L'action des sels de morphine se porte sur les divers appareils de la vie organique et de la vie de relation.

II.

Les sels de morphine impriment des modifications remarquables aux fonctions du tube digestif.

Ils augmentent la soif, déterminent la sécheresse de la bouche et de la gorge, quelquefois même une gêne dans la déglutition.

Très-rarement, et seulement sous l'influence de la médication externe, la soif est diminuée et la salivation abondante; mais, dans ce cas, le ptyalisme et la facilité de la déglutition sont précédés de la diminution de la sécrétion salivaire.

III.

La bouche n'est jamais amère.

On a dit que l'amertume de la bouche précède constamment le vomissement; le fait est inexact : le datura-stramonium et la belladone rendent la bouche très-amère, et ne déterminent point de vomissemens; dans l'emploi de la morphine, on observe des faits tout opposés.

IV.

Tant que le malade est dans l'état de somnolence et de malaise qui est l'avant-coureur du vomissement, il éprouve un dégoût insupportable pour toute espèce de nourriture. Ces phénomènes une fois dissipés, le dégoût peut persister, mais souvent l'appétit revient.

V.

La morphine agit puissamment sur l'estomac, et rend la digestion très-difficile.

Elle provoque le vomissement; mais alors son effet varie selon le genre de médication.

Lorsque le sel de morphine est appliqué sur le derme dénudé, le vomissement a lieu les deux ou trois premiers jours; on obtient ce résultat avec un seul grain. Plus tard, les nausées seules existent, et au cinquième, sixième jour, des doses triples, quadruples, n'amèneraient pas de vomissemens.

Dans l'administration du médicament à l'intérieur, le vomissement suit un ordre tout à fait inverse; il ne paraît qu'au deuxième ou troisième jour, et se prolonge pendant toute la durée de la médication. On a vu des malades prendre à l'intérieur cinq grains d'acétate de morphine sans vomir les premiers jours.

VI.

Les envies de vomir, avec le malaise et le dégoût pour toute nourriture qui les accompagnent, s'observent plus constamment que le vomissement; celui-ci n'existe pas sans avoir été précédé des envies de vomir.

VII.

En général, les sels de morphine, même à une dose élevée, ne déterminent pas cette prompte révolte de l'estomac que l'on a prétendu être l'effet immédiat, nécessaire de l'administration d'un quart de grain de cette substance.

VIII.

Les vomissemens ne sont accompagnés d'aucun symptôme de gas-

trite ; l'épigastre est sans douleur notable ; la langue n'éprouve pas le moindre changement.

IX.

La partie inférieure du tube digestif est modifiée aussi puissamment que la partie supérieure

On remarque constamment la constipation ou la diarrhée. Cette différence paraît tenir au mode d'administration. La constipation existe le plus ordinairement à la suite de l'administration externe du médicament ; la diarrhée, à la suite de la médication interne, à la dose de plusieurs grains et après plusieurs jours de traitement : dans ce dernier cas, la constipation a précédé la diarrhée.

X.

La soif, la sécheresse de la bouche et de la gorge, la perte de l'appétit, la difficulté des digestions, la fréquence ou la rareté des selles, tous ces symptômes peuvent exister sans nausées ni vomissemens. Les envies de vomir supposent tous les phénomènes antécédens, de même que les vomissemens supposent les envies de vomir, et, par suite, toute la série des symptômes.

XI.

Les organes sécréteurs exhalans, autres que les glandes et follicules du tube digestif, ne sont pas plus que ces derniers à l'abri de l'influence de la morphine.

L'appareil cutané surtout est le siége de phénomènes très-remarquables, tels que des sueurs abondantes, des démangeaisons et des éruptions.

XII.

De tous les phénomènes produits par les sels de morphine, aucun n'est plus constant, plus positif que l'abondance des sueurs.

Une ou deux heures après l'application de quelques grains d'hydrochlorate ou de sulfate de morphine sur le derme dénudé, la sueur ruisselle sur tout le corps ; elle commence par le membre sur lequel a été appliqué le médicament, puis, de proche en proche, envahit toutes les autres parties du corps ; une fois établie, elle dure vingt-quatre heures ; elle est accompagnée de la coloration de la face, de la chaleur de la peau, et de l'accélération du pouls et des mouvemens respiratoires.

Dans la médication interne, la sueur est moins prompte, mais tout aussi constante.

XIII.

Quelques heures après l'application d'un sel de morphine sur le derme, le malade éprouve à la peau un prurit insupportable, qui commence ordinairement par le membre sur lequel a été appliqué le sel de morphine, quelquefois se montre d'abord au nez, aux paupières, au dos, aux lombes, peut se borner à ces parties, mais le plus souvent s'étend à toute la surface cutanée.

Les sueurs et les démangeaisons souvent existent simultanément, mais elles peuvent être isolées, surtout au début de la médication.

XIV.

Des éruptions cutanées, telles que le prurigo, l'eczéma, l'urticaire, surviennent à la suite de l'administration externe des sels de morphine.

Ces éruptions, constamment accompagnées d'un prurit des plus pénibles, lequel d'ailleurs a lieu souvent sans elles, peuvent être regardées comme des phénomènes consécutifs aux sueurs et aux démangeaisons.

XV.

Dans la médication interne, les démangeaisons et les éruptions existent également, mais elles sont moins fréquentes, moins intenses, et se montrent aussi moins promptement.

L'extrême délicatesse du système dermoïde chez les femmes les prédispose plus que les hommes au prurit et aux éruptions.

XVI.

Les sels de morphine ne laissent pas que d'exercer une action notable sur la sécrétion et l'excrétion de l'urine.

Lorsqu'on les administre depuis un jour ou deux, à la dose de deux ou trois grains, on voit la quantité de l'urine augmenter ou diminuer. Ce dernier cas, qui est le plus commun, est ordinairement dû à la médication externe.

XVII.

Chez la femme comme chez l'homme, l'excrétion de l'urine devient en général difficile.

Doit-on attribuer cette difficulté d'excrétion de l'urine à une modification de la contractilité de la vessie? ou bien, la membrane muqueuse vésicale serait-elle, sous l'influence de la morphine, lubrifiée par un mucus moins abondant que dans l'état normal? et l'urine traverserait-elle alors moins aisément le col de la vessie?

XVIII.

La morphine paraît activer l'exhalation menstruelle : on a vu, sous l'influence des sels de morphine, les menstrues souvent devenir plus abondantes, quelquefois paraître avant l'époque habituelle, ou bien encore se rétablir après une suppression qui datait de plusieurs mois.

XIX.

La chaleur et la coloration vive de la peau, l'accélération du pouls, la fréquence des mouvemens respiratoires, tous ces symptômes, qui sont comme le cortége d'une sueur abondante provoquée par la mor-

phine, prouvent bien que les appareils de la circulation et de la respiration ne restent pas étrangers à l'ébranlement imprimé à l'organisme.

XX.

La morphine agit au plus haut degré sur l'appareil nerveux de la vie animale. A doses élevées, elle produit le narcotisme avec trouble de la vision, tintemens d'oreille, douleur et pesanteur de tête, faiblesse musculaire, etc.

L'attention de l'observateur doit se porter spécialement sur trois ordres de symptômes, l'état des pupilles, de l'intelligence et du sommeil.

XXI.

Les pupilles sont constamment resserrées. Ce resserrement des pupilles, quand il est très-prononcé, coïncide toujours avec le vomissement, la tendance au sommeil, etc.; en un mot, il existe un rapport exact entre le resserrement des pupilles et les phénomènes du narcotisme.

XXII.

En même temps que les pupilles sont resserrées, les paupières, qui ont pris une teinte légèrement violacée, s'abaissent sur le globe de l'œil; un air de faiblesse et d'abattement est répandu sur la face; le malade est sans délire; il ne jette aucun cri; on ne remarque aucune incohérence dans ses idées.

Cet ensemble de symptômes, joint au resserrement des pupilles, établit une différence bien tranchée entre les effets de la morphine et ceux produits par d'autres substances narcotiques, telles que la jusquiame, la belladone, le datura-stramonium.

XXIII.

A faible dose, et si le malade n'éprouve pas d'autres symptômes de

narcotisme, le sommeil peut être calme; mais s'il existe en même temps des envies de vomir, des démangeaisons, si les pupilles sont resserrées, alors le malade est assoupi; il ne se réveille que pour s'endormir un instant après; le sommeil est de courte durée, et presque toujours interrompu par des rêves pénibles.

Cet état subsiste tant qu'on ne discontinue pas l'usage des sels de morphine, et qu'on en augmente chaque jour la dose; mais si on en cesse l'emploi au bout de quelques jours, bientôt le malade est en proie à une insomnie rebelle qui peut se prolonger plusieurs semaines.

XXIV.

Telle est l'analyse rapide des diverses modifications que la morphine imprime à l'économie animale.

J'arrive maintenant à des considérations médico-légales et thérapeutiques.

Pour faire une heureuse application à la médecine légale des faits mentionnés plus haut, il faut classer en deux séries les phénomènes produits par les sels de morphine. Dans la première série on range tous ceux qui s'observent dès le jour où la morphine est employée pour la première fois : ce sont les vomissemens, la soif, le besoin fréquent d'uriner, la difficulté de l'excrétion urinaire, les sueurs, les démangeaisons, la somnolence, la contraction des pupilles, l'air d'abattement et de langueur répandu sur la face.

Les phénomènes qui forment la seconde série n'ont pas une existence constante, et se font toujours attendre plus ou moins longtemps; ce sont la salivation, la constipation, la diarrhée, la supersécrétion de l'urine, l'apparition des règles, enfin l'insomnie opiniâtre.

Les phénomènes de la première série seuls peuvent être utiles pour le diagnostic des empoisonnemens; ils ne manquent jamais, et ils servent à faire distinguer d'une manière précise le narcotisme produit par les sels de morphine, des affections qui peuvent le simuler.

Dans l'empoisonnement par les autres narcotiques, la jusquiame, la belladone, le datura-stramonium, etc., administrés à haute dose, les pupilles sont énormément dilatées; le malade est dans un violent délire, il jette des cris; ses mouvemens sont désordonnés; il n'existe pas de démangeaison; il ne survient que fort rarement des éruptions à la peau, et la transpiration cutanée n'est jamais aussi abondante que dans le narcotisme produit par la morphine.

Celui-ci offre une singulière analogie avec l'ivresse causée par les liqueurs alcoholiques. Dans les deux cas, il y a vomissement, sueur abondante et trouble des fonctions cérébrales. Mais dans l'ivresse, les vomissemens ne sont pas bilieux; l'haleine et les vomissemens exhalent une odeur alcoholique tout à fait caractéristique; les sueurs ne sont accompagnées d'aucune démangeaison à la peau; il existe un délire variable; la face est congestionnée, mais n'offre aucune trace de langueur et d'abattement.

Afin d'achever ce qui est relatif au narcotisme sans coma, il n'est pas sans intérêt d'établir un rapprochement entre les symptômes qui le caractérisent et ceux qui appartiennent à diverses affections cérébrales, telles que les ramollissemens, les apoplexies de la protubérance cérébrale, des commissures du cerveau, des deux hémisphères à la fois.

Dans le narcotisme, il y a engourdissement des muscles, diminution d'excitabilité, resserrement égal et constant des pupilles, suppression d'urine, démangeaison à la peau et sueurs très-abondantes.

Dans les affections cérébrales, il y a paralysie plus ou moins étendue, plus ou moins complète, rétention et non suppression d'urine, état des pupilles variable et absence de démangeaisons.

XXV.

Un examen attentif des symptômes qui caractérisent l'action de la morphine démontre que, dans l'usage prolongé de cette substance, il

n'existe pas que la continuation des effets primitifs, mais que les symptômes, observés à des jours différens, sont différens; qu'ils se distinguent par leur siége, leur nature, leur coordination; qu'en un mot on peut reconnaître des périodes dans la médication narcotique comme dans la plupart des maladies.

XXVI.

Les phénomènes qui dépendent de l'action directe de la morphine sur l'encéphale, tels que le resserrement des pupilles, la somnolence, les vomissemens, etc., ont une corrélation exacte les uns avec les autres; mais cette corrélation n'existe plus entre les phénomènes encéphaliques et les modifications des autres appareils, telles que la supersécrétion ou la diminution de la salive, de l'urine, les sueurs, les éruptions, les démangeaisons, etc.; la raison en est que les exhalations et les sécrétions sont indépendantes du système nerveux cérébro-spinal.

Il se présenterait ici une question d'un haut intérêt, ce serait de savoir comment la morphine modifie les exhalations et les sécrétions : est-ce en passant elle-même dans le sang, ou bien en agissant directement sur le système nerveux ganglionnaire?

XXVII.

On a vu que la morphine produit des effets différens, surtout par leur rapidité et leur intensité, selon qu'elle est administrée à l'intérieur ou à l'extérieur. Des expériences comparatives ont été faites à cet égard chez deux individus, dans deux cas identiques. Chez l'un, un seul grain d'hydrochlorate de morphine, appliqué sur le derme dénudé, a déterminé presque instantanément la soif, les vomissemens, la somnolence, la pesanteur de tête, le trouble de la vision et même un commencement d'ivresse.

Chez le second malade, un grain d'acétate de morphine ayant été

donné à l'intérieur, la plupart des symptômes ont été près de trois heures avant de se développer, et les vomissemens ne se sont montrés qu'au bout de deux jours.

Chez un même individu, soumis successivement aux deux méthodes, la méthode externe substituée à la méthode interne a produit des effets plus rapides et plus intenses. Ainsi la supériorité d'action de la morphine, administrée à l'extérieur, est complètement démontrée.

Cette supériorité d'action vient-elle de ce que la peau est douée d'une plus grande force d'absorption que la membrane muqueuse de l'estomac? ou bien l'estomac modifie-t-il les sels introduits dans sa cavité? Il en serait alors de l'estomac, comparé à la peau, ce qu'il en est du gros intestin comparé à l'estomac; on sait que les médicamens pris en lavement agissent plus puissamment, plus vivement sur tout l'organisme que lorsqu'ils sont ingérés dans l'estomac, non pas que le gros intestin soit doué d'une force d'absorption beaucoup plus grande, mais c'est qu'il ne modifie en rien les substances déposées à sa surface.

Il ne sera pas inutile de décrire ici les procédés qui ont été mis en usage dans l'administration externe des sels de morphine.

Pour détacher l'épiderme, on préfère à tout autre vésicant la pommade ammoniacale (ammoniaque liquide, axonge, de chaque une partie : suif, un cinquième). Elle a l'avantage d'agir avec promptitude, d'être sans action sur les organes internes, et d'être facilement limitée dans ses effets. Un gros de cette pommade peut servir pour cinq à six vésicatoires. Le sel de morphine (sulfate ou hydrochlorate) doit être divisé par quantités d'un demi-grain. On prend la pommade avec une spatule, et on la modèle en forme de segment de sphère dont le diamètre le plus large est comme une pièce d'un franc.

Au moment où la pommade ammoniacale est appliquée sur la peau, le malade éprouve un sentiment de froid, lequel est bientôt remplacé par une sensation de chaleur. Deux ou trois minutes après, vient une

douleur peu vive, semblable à celle qui est le résultat d'une piqûre. Dix à quinze minutes après l'application de la pommade, l'épiderme est soulevé; du reste, ce temps varie selon le siége de l'application. Pour enlever la pommade, il faut attendre qu'il y ait une rougeur dans les parties environnantes. En découvrant la peau, on trouve l'épiderme tantôt soulevé et ne formant qu'une seule bulle, tantôt ridé; alors la sérosité est renfermée dans plusieurs cavités adjacentes : dans ce dernier cas, on exerce sur l'épiderme de légères frictions, on le saisit avec l'ongle et on l'arrache facilement.

Le derme mis à nu est d'un rouge pâle, couvert d'une légère couche de sérosité qu'il faut enlever; en s'écoulant, la sérosité pourrait entraîner le sel de morphine. Quelquefois le derme est d'un rouge vif et marbré de petites ecchymoses; cette circonstance est fâcheuse : il est rare alors que la surface du derme ne soit pas frappée de mort.

Le sel de morphine est appliqué en poudre, ou mieux encore délayé dans une petite quantité d'eau. On l'étend sur le derme à l'aide d'une spatule; l'expérience a prouvé que ce moyen favorise l'absorption.

Pour le pansement, on prend deux rondelles de papier, l'une du diamètre du vésicatoire, l'autre d'un diamètre double; la première est enduite de cérat, et recouvre immédiatement la plaie; la deuxième, qui n'est que mouillée, recouvre la première. On peut encore remplacer la seconde feuille de papier par un morceau de taffetas d'Angleterre, et la première par une rondelle de taffetas ciré.

Le sel de morphine doit être renouvelé douze heures après le premier pansement; cela est nécessaire pour que l'effet du médicament soit continué, et que l'absorption se fasse d'une manière convenable.

Au second pansement, on trouve la surface du vésicatoire recouverte d'une fausse membrane d'un blanc jaunâtre, qui tantôt fait saillie au-dessus de la surface des parties environnantes, et tantôt, plus mince, reste au niveau de l'épiderme, ou paraît même enfoncée. Cette

fausse membrane, dont l'existence est constante, varie seulement par ses divers degrés d'épaisseur, toujours en raison directe de l'activité de la pommade ammoniacale, de la durée de son application, et du temps qui s'est écoulé entre le premier et le second pansement. On enlève cette concrétion fibrineuse, qui rend l'absorption difficile, sinon impossible, et on trouve la surface du derme d'un rouge plus ou moins foncé; la vivacité de cette teinte rouge est, toutes choses égales d'ailleurs, en rapport avec l'épaisseur de la fausse membrane. Le sel de morphine est appliqué avec toutes les précautions indiquées; il détermine, surtout lorsqu'il est délayé dans de l'eau, une douleur des plus vives, que le malade compare à la douleur d'une brûlure. L'absorption ne tarde pas à avoir lieu, et si l'on a employé le sel de morphine à la même dose que dans le premier pansement, qui a eu lieu douze heures auparavant, on remarque que les envies de vomir, les étourdissemens, etc., se manifestent avec plus de promptitude et d'intensité. Les jours suivans, le vésicatoire peut encore être pansé deux fois; l'absorption y est facile. Le troisième jour, elle est moins complète; et le quatrième jour, la fausse membrane qui, les deux jours précédens, dépassait la peau, est maintenant moins élevée, adhérente au derme; elle s'organise, et le cinquième, le sixième jour au plus après la vésication, il ne reste plus qu'une cicatrice rougeâtre, qui disparaît complètement au bout de huit à dix jours, sans laisser aucune trace.

Si l'ammoniaque est resté trop long-temps en contact avec la peau, il peut mortifier le derme; l'escharre sèche et jaunâtre ne se reconnaît ordinairement qu'au deuxième pansement : le sel de morphine n'a pas été absorbé, et la fausse membrane ne se détache que sur les bords. Quelquefois on laisse sur le vésicatoire le papier sans le renouveler; la fausse membrane se dessèche, la suppuration s'établit; de la dessiccation commune du papier et de la fausse membrane résulte une croûte sous laquelle le pus s'accumule. Alors la cicatrice est lente à se faire, et peut rester apparente vingt-cinq à trente jours. Si l'on

recouvre ces plaies suppurantes de substances quelconques, l'absorption est moindre, et les effets généraux moins intenses. En général, les plaies suppurantes absorbent moins que celles dont l'exhalation peut se convertir en fausses membranes; ainsi les cantharides n'irritent les organes génito-urinaires que les premiers jours de leur application.

On voit par ces détails combien de soins minutieux sont nécessaires pour tirer tout le parti possible de la méthode endermique, qui est d'une si grande ressource en thérapeutique.

FIN.

HIPPOCRATIS APHORISMI

(*edente* Bosquillon).

I.

Ubi delirium somnus sedat, bonum. *Sect.* 2, *aph.* 2.

II.

Lassitudines sponte obortæ morbos prænuntiant. *Ibid.*, *aph.* 5.

III.

Tempestatum anni mutationes potissimùm pariunt morbos, et in ipsis anni tempestatibus magnæ mutationes aut frigoris, aut caloris, aliaque pro ratione ad hunc modum. *Sect.* 3, *aph.* 1.

IV.

Per anni tempestates, quandò eâdem die modò calor, modò frigus fit, autumnales morbos expectato. *Ibid.*, *aph.* 4.

V.

Mulieri, menstruis deficientibus, sanguis è naribus profluens, bono est. *Sect.* 5, *aph.* 32.

VI.

In exacerbationibus, cibum subtrahere oportet; exhibere enim noxium : et cùm morbi per periodos exacerbantur, in ipsis accessionibus subtrahito. *Sect.* 1, *aph.* 11.